



بررسی نقش پروتئین آلبومین سرم انسانی در نقل و انتقال اسیدهای چرب امگا

Study of role of HSA on transportation of omega's fatty acid



علوم پزشکی قزوین



منابع



اطلاعات تفصیلی



مجری و همکاران



صفحه نخست سامانه

چاپ صفحه

مجریان: نعمت الله غیبی، افسانه احمدی

کلمات کلیدی: HSA - امگا-۳ - امگا-۶ - امگا-۹

اطلاعات کلی طرح	
کد طرح	۱۴۰۰۲۳۹۹
عنوان فارسی طرح	بررسی نقش پروتئین آلبومین سرم انسانی در نقل و انتقال اسیدهای چرب امگا
عنوان لاتین طرح	Study of role of HSA on transportation of omega's fatty acid
کلمات کلیدی	HSA - امگا-۳ - امگا-۶ - امگا-۹
نوع طرح	
نوع مطالعه	
مدت اجرا - روز	۱۸۰
ضرورت انجام تحقیق	روشن نمودن نقش کاربردی پروتئین HSA در نقل و انتقال اسیدهای چرب امگا-۳ و امگا-۶ و امگا-۹
هدف کلی	بررسی نقش پروتئین آلبومین سرم انسانی در نقل و انتقال اسیدهای چرب امگا
خلاصه روش کار	الف) مطالعات دو رنگ نمایی حلقوی (CD) و بررسی ساختار دوم HSA در حضور و عدم حضور اراشیدونیک اسید ب) مطالعات طیف سنجی فلورسانس و بررسی ساختار سوم HSA در حضور و عدم حضور اراشیدونیک اسید ج) مطالعه پایداری HSA در حضور و عدم حضور اراشیدونیک اسید با روش فلورسانس دمایی

اطلاعات مجری و همکاران				
نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	درجه تحصیلی	پست الکترونیک
نعمت الله غیبی	استاد راهنمای اول	استاد راهنما	دکتر - PHD	ngheibi@qums.ac.ir
حسین پیری	استاد مشاور		دکتر - PHD	hosseinpary@gmail.com
افسانه احمدی	مجری		دکتر - PHD	ahmadiafsane@yahoo.com

اطلاعات تفصیلی	
عنوان	متن
چکیده طرح	
پیشینه طرح	
فهرست کلی فصول	
هدف از اجرا	بررسی نقش پروتئین آلبومین سرم انسانی در نقل و انتقال اسیدهای چرب امگا
فرضیات یا سوالات پژوهشی	۱. نوع بر همکنش امگا-۳ و امگا-۶ و امگا-۹ بین بر روی ساختار HSA از چه نوعی است؟ ۲. ساختار HSA در حضور اسیدهای چرب غیر اشباع امگا-۳ و امگا-۶ و امگا-۹ چگونه نمایان می شود؟ ۳. پس از اتصال امگا-۳ و امگا-۶ و امگا-۹ بر روی پروتئین HSA عملکرد آن چگونه است؟
چه موسساتی می توانند از نتایج طرح استفاده نمایند؟	

کلید واژه های فارسی	HSA – امگا۳ – امگا۶ – امگا۹
روش پژوهش و تکنیک های اجرایی	الف) مطالعات دو رنگ نمایی حلقوی (CD) و بررسی ساختار دوم HSA در حضور و عدم حضور اراشیدونیک اسید ب) مطالعات طیف سنجی فلئوئورسانس و بررسی ساختار سوم HSA در حضور و عدم حضور اراشیدونیک اسید تکنیک فلئوئورسانس بخشی از تکنیک کلی تر به نام لو مینانس است. اساسا تکنیک که در آن در نتیجه جزئیات الکترون و باز گشت به حالت پایه پدیده نشر فوتون صورت گیرد، پدیده لومینانس نام میگردد. که خود به دو نوع فلئوئورسانس و فسفرسانس دسته بندی می شود. فلئوئورسانس دو نوع می باشد: ۱- ذاتی، ۲- خارج ۱- فلئورسانس ذاتی : در این نوع مولکول ذاتا دارای خاصیت فلئوئورسانس است. اندازه گیری شدت فلئوئورسانس ذاتی توسط دستگاه اسپکتروفلوریمتر حاوی کوویت قابل تنظیم حرارت صورت خواهد گرفت. توسط طول موج ۲۸۰ نانومت تحریک و طول موج نشری از ۲۰۰ تا ۴۵۰ نانومتر جمع آوری می شوند. ۲- فلئوئورسانس خارجی : در این حالت مولکول خاصیت فلورسنت ندارد بلکه ما این خاصیت به آن القا می کنیم. در اینجا از ماده آنیلینو نفتالین -۸- سولفونیک اسید (ANS) این ترکیب به path با هیدروفوب پروتئین وصل می شود. طول موج تحریک ۳۸۰ نانومتر و نشر فلئوئورسانس ANS در طول موج های ۴۰۰ تا ۶۵۰ نانومتر دریافت و ثبت می شود. ضخامت کوویت های کوارتز در آزمایشات یک سانتی متر و پهنای شکاف مورد استفاده در تحریک و نشر ۱۰ نانومتر تنظیم خواهد شد. ج) مطالعه پایداری HSA در حضور و عدم حضور اراشیدونیک اسید با روش فلورسانس دمایی
دلایل ضرورت و توجیه انجام کار	روشن نمودن نقش کاربردی پروتئین HSA در نقل و انتقال اسیدهای چرب امگا-۳ و امگا-۶ و امگا-۹
کلید واژه های فارسی بازنگاری شده	
فهرست منابع و مراجع علمی داخلی	
فهرست منابع و مراجع علمی خارجی	
خلاصه نتیجه اجرای طرح	
سابقه علمی طرح و پژوهش های انجام شده با ذکر مأخذ به ویژه در ایران	
خلاصه طرح طبق اهداف پیش بینی شده	
What Requirements Are Met	
ملاحظات گروه	
ملاحظات ناظر	
Home Address	
Work Place	
جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری	HSA و امگا-۳ و امگا-۶ و امگا-۹ از شرکت های معتبر سیگما تهیه میشود.
بیان مسأله و بررسی متون	آلبومین (رشه لاتین: آلبوس به معنی سفید) عموما به پروتئین محلول در آب گفته می شود. (۱) سرم آلبومین وزن مولکولی ۴/۶۶ کیلو دالتون است و یک پروتئین کروی است و در پلاسما ی خون انسان است. اما در بدن انسان از دید کاربرد و از دید مقدار یکی از مهم ترین پروتئین هایی است که گلیکوزیله نمی شود. غلظت آلبومین موجود در خون انسان حدود ۶/۳- ۲/۵ گرم بر دسی لیتر است و این مقدار در صورت نیاز بدن تا دو برابر نیز افزایش می یابد و میزان سنتز روزانه به طور تقریبی ۱۴۰ گرم می باشد. آلبومین در کبد ساخته شده میزان تولید آن حدود ۱۵ گرم در روز است. نیمه عمر آلبومین در ۲۰ روز است. روزانه نزدیک به ۴۰٪ تخریب و جایگزین میشود. (۲) پروتئین HSA را می توان با سدیم دو دسیل سولفات SDS ذراتوره کرد. (۳) آلبومین در سه شکل قابل دسترسی است: نوع سرم انسانی یا سرم آلبومین ۲- نوع آلبومین گاوی که مورد استفاده آزمایشگاهی دارد. (۴) ۳- نوع آلبومین موجود در مواد ارگانیک مانند سفیده تخم مرغ. (۳) آلبومین پروتئین اصلی پلاسما بوده و با آب ، کاتیون (مانند کلسیم Ca^{2+} ، Zn^{2+}) ، اسید های چرب ، هور مون ها ، بیلی رو بین ، تریپتوفان ، دارو ها ، اسید های صفراوی و..... پیوند میشود. این امر به دلیل مناطق نا پایدار در مولکول HSA امکان پذیر می باشد. با اتصال لیگاند به HSA باعث تغییر کنفور ماسیون در پروتئین HSA می شود. (۵) آلبومین سرم انسانی پرو تئین تک زنجیره است که نقش عمده ای در حفظ فشار اسمزی پلاسما ایفا می کند سطح این پرو تئین پوشده از تعدادی بار الکتریکی منفی خنثی نشده می باشد. (۶) با استفاده از روش کریستالوگرافی با استفاده از X-ray و قدرت تفکیک ۲.۵ Å توانستیم ساختار HSA را مورد بررسی قرار دهیم. HSA دارای ساختار سه بعدی است که از سه حوزه همولوگ تشکیل شده که مولکول به شکل قلب مشاهده می شود. (۷) در انتها حاشیه آن ها به صورت دندانان ای دیده می شود. HSA دارای سه مارپیچ کوچک در ساختار خودش به صورت به همراه A جفت پیوند دو تایی دی سولفیدی نمایان می شود. هر دامنه تقسیم می شود به دو زیر دامنه که در اینجا سه حوزه ساختاری مشابه، I ، II ، III وجود دارد. که شامل دو زیر دامنه A ، B است. I به دو زیر دامنه A I ، B I و حوزه II به دو زیر دامنه A II ، B II و حوزه III دارای دو زیر دامنه A III ، B III تقسیم بندی می شود. آلبومین از اسید آمینه Arg-Lys-Lys تشکیل شده است. در این قسمت ها محل قرار گرفتن لیگاند ها مانند اسید های چرب می باشد. (۸-۹) مناطق اصلی لیگاند اتصال به آلبومین سرم انسانی در دامنه A III ، A II ، A I حفره های آبگریز در زیر می باشد (۷). نقش آلبومین در بدن به صورت زیر بیان می شود: نگهداری فشار انتیک در مقدار ثابت. ترابری و حمل هورمون های تیروئید. ترابردن و حمل اسید های چرب. ترابردن و حمل بیلی روبین. بیشتر دارو ها توسط آلبومین در خون گردش می کنند. تراز و تبدیل Ph خون. (۳ و ۸) اسیدهای چرب بر دو پایه هستند: ۱- اسید چرب اشباع و ۲- اسید چرب غیر اشباع. اسیدهای چرب غیر اشباع (UFAS) به دودسته تقسیم میشوند : ۱- (MUFAS)) به معنا poly unsaturated fatty acid و ۲- (PUFAs)) به معنای poly unsaturated fatty acid

acid که در دسته ۶-omega, ۳-omega, PUFAs می باشد. در دسته ۹-omega, MUFA's می باشد. (۱۰-۱۱) شمارش اسیدهای چرب از انتهای متیل مولکول اسید چرب آغاز می شود. امگا-۳ یک اسید چرب غیر اشباع می باشد دارای سه اتم کربن می باشد و با نام لینوتینیک اسید خوا نده می شود. اسیدهای چرب دارای دو تا پایه می باشند یک CH_3 و دیگری $COOH$ است. که پایانه متیل w یا N شناخته می شود. امگا-۳ اسید چرب ضروری است و در رژیم غذایی همه انسان ها گنجانده شده و باعث رشد و توسعه در سراسر چرخه زندگی می گردد. (۱۲) امگا-۳ توسط بدن تولید نمی شود و باید از طریق مشتقات گیاهی و دریایی بدست آید. از طریق مصرف حداقل دو وعده ماهی در هفته بدست می آید و روغن های گیاهی مثل سویا و دانه کتان و گردو بدست می آید. (۱۰ و ۱۳) امگا-۳ دارای سه مشتق است: ۱- α -لینوتیک اسید و ۲- ω -eicosa petaenoic acid EPA و ۳- ω -docosahexaenoic acid در ماهی بسیار فراوان یافت می شود. DHA نقش بسیار مهمی در ساختار و عملکرد غشاء سلولی مغز دارد و هم چنین امگا-۳ نقش بسیار مهمی در بر طرف کردن افسردگی در بزرگسالان می باشد. از امگا-۳ آن DHA و EPA یا ترکیبی از هر دو نقش بسیار مهم در بر طرف کردن افسردگی در بزرگسالان دارد (۱۴) دومین اسد چرب غیر ضروری به نام لینوتیک اسید بیان می شود. امگا-۶ دارای کربن شماره ۶ از پایانه متیل دو باند دارد یعنی دارای پیوند دو گانه می باشد. امگا-۶ پس از مصرف به شکل γ -linolenic acid, ω -linolenic acid در بدن مشاهده می شود. امگا-۶ از روغن های گیاهی مثل ذرت و آفتابگردان کلرنگ، سویا می توان بدست آورد. (۱۵) در یک رژیم غذایی مناسب نسبت رژیم غذایی ۹-omega/omega-۶ نسبت ۱:۱ است. افزا یش ۳-omega/omega-۶ باعث بیماری قلبی و عروقی و سرطان و التهاب و بیماری خود ایمنی می شود. و برعکس آن یعنی کاهش ۳ omega/omega-۶ باعث اثرات سرکوبگر دیگر می شود. برای پیشگیری های ثانویه از بیماری قلبی عروقی نسبت ۱:۴، ۷۰٪ میزان مرگ و میر کاهش می دهد. (۱۶) دسته سوم از اسیدهای چرب غیر اشباع اولئیک اسیدها می باشند که به صورت ω -oleic acid نوشته می شود. روغن زیتون دارای اولئیک اسید می باشد افرادی که از روغن زیتون استفاده می کنند کمتر دچار سکنه مغزی می شوند نسبت به افرادی که از بین رژیم غذایی استفاده نمی کنند. (۱۷) اسیدهای چرب غیر اشباع تاثیر بسیار زیادی در سلامت دارد و باید در رژیم غذایی از آن استفاده کرد. امگا-۳ بر روی سرطان که وابسته به هورمون (سرطان سینه و پروستات) و سرطان روده بزرگ اثرات مفید دارد. امگا-۳ هم چنین بر روی سرطان های دیگری از جمله لوسمی، لنفوم، ملانوم، نورو بلاستوم، کبد و سرطان ریه اعمال تاثیر مثبت دارد. (۱۰) امگا-۳ باعث کاهش فشار خون می شود. (۱۳) سطح بالای امگا-۳ باعث کاهش تری گلیسرید، ضربان قلب و فشار خون و اسکروز گردید. امگا-۳ علاوه بر سرطان و بیماری قلبی و عروقی به بیماری التهابی نایبر می گذارد. امگا-۳ بر روی بیماری التهابی هم نقش دارد. افراد مبتلا به بیماری آرتریت روماتوئید با مصرف امگا-۳ تا حدودی باعث کاهش در این افراد می شود. (۱۸) اسید چرب امگا-۶ باعث کاهش خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر قلب (CHD) می شود. (۱۵) اولئیک اسید باعث کاهش سکنه مغزی می شود. (۲) بر اساس مطالعات فردی به نام serget در سال ۱۹۷۷ بیان کرد از چربی ماهی در درجه اول برای سوخت و ساز و تولید ATP استفاده کرد. که آن هم از طریق فرآیند اکسیداسیون انجام می شود. (در سال ۱۹۸۲ watanabe بیان کرد) البته ماهی ها از این انرژی چربی برای شناور شدن در آب استفاده می کنند. در تمام مهره داران از جمله ماهی ها سیستم هایی برای حمل و نقل این چربی ها وجود دارد. این اسیدهای چرب بسیاری از آن ها ذخیره می شود. با در زمان گرسنگی و مهاجرت و یا تولید مثل و... مورد استفاده قرار می گیرد. در سال ۱۹۹۳ richier بیان کرد. این اسیدهای چرب در اکثر مهره داران به طور معمول سوار بر آلبومین پلاسما به بافت ها انتقال داده می شود و به صورت β اکسیداسیون استفاده می شود. درست است که آلبومین در برخی ماهی ها به عنوان حمل و نقل اسیدهای چرب است اما در برخی از گونه های ماهی مانند tooth fish در قطب و جنوب برخی ماهی ها مانند کپور فاقد آلبومین هستند حمل و نقل به وسیله HDL یا لیپو پروتئین با چگالی کم انجام میشود. (۱۹) با استفاده از تکنیک اسپکتروسکوپی آن هم با اشعه X می توان اطلاعاتی درباره اتصال و ساختار اسیدهای چرب بر روی HSA بدست آورد (۲۰) بر این اساس متوجه شدن HSA مونو لایر است و Ph و قدرت یونی مورد بررسی قرار دارند. $Ph = 5.1$ و قدرت یونی ۰.۰۱ می باشد. (۲۱) اسید چرب پس از اتصال به HSA در حال حاضر ساختار بلوری با پنج مولکول میریستات در رزولوشن $A = 2.5$ مشاهده شده است. اسیدهای چرب با زنجیره های کربن طولانی و آبریز خود با زنجیره های قطبی اتصال بر قرار کرده اند. این حالت به صورت نامتقارن در سراسر مولکول HSA با وجود ساختار دامنه متقارن آن توزیع شده است. (۲۲) آلبومین می تواند اکسید شود. اکسید شدن آلبومین سرم انسانی آن هم با سیستم اکسیداسیون فلز کاتالیزه شده مثل کلرامین - (HSA-CT) و یا HyO_2 که اثرات درمانی از جمله بر روی ساختار و اتصالات دارویی و استراژ دارد. پروتئین سنجی در اینجا از تکنیک الکتروفورز اسپکتروسکوپی بررسی کردند و اتصالات دارویی به روش اولترافیلتراسیون مورد بررسی قرار دادند. اکسیداسیون ضعیف پروتئین HSA هیچ تاثیر قابل تشخیص در اتصال دارو به دومین An ندارد. در مقابل اتصال لیگاند به سایت های π و فعالیت استراژ HSA کاهش می یابد و به احتمال زیاد در دامنه A تغییرات زیادی مشاهده می شود. (۲۳) از سرم آلبومین می تواند به عنوان حمل دارو استفاده کرد. از جمله در افراد مبتلا به بیماری پسونریس که یک بیماری شایع پوستی می باشد که افراد دارویی به نام mop-۵ یا methoxypsoralen-۵ استفاده می کنند. که در سرم این افراد مشاهده شد. که آلبومین حامل mop-۵ می باشد. (۲۴) دو دامنه اصلی اتصال دارو به HSA دامنه A و B و A مشاهده می شود و هم چنین دامنه A و B همزمان با اتصال به دارو اتصال به اسیدهای چرب میل بالایی دارد. (۲۵ و ۲۶) در این پژوهش تاثیر آلفا لینولنیک اسید به عنوان امگا-۳ و لینولنیک اسید به عنوان امگا-۶ و اولئیک اسید به عنوان امگا-۹ بر روی ساختار و عملکرد پروتئین HSA به طور کامل مورد بررسی قرار می گیرد.



منابع

1- Tkahiro Masaki, Tomkazu Matssura, kiohi Ohkawa, Tatsuo Miyamara , Isoa okazaki , Tetsu Watanabe and Tetsuro Suzuki ; aii-transe retinoic acid down-regulates human albumin gene expression on through the induction of C/EBP ?-lipid ; biochem j.2006 july 15, 397 (ptz) ;

.345-353

C.Samieri,C.Feart,C.Prous-Lima,T Soar, C.bett,P.baberger,vol.77 no 5418-425 , agust-2
. 2,2011

fluorescence of tryptophan in the denaturation of serum albumin in under the action of-3
sodium dodecyl sulfate ; faculty of physics ,Moscow state university ,Moscow ,Russia ; email:
Vlasovairina 1997@mail . ra ; received may29;2008

Marco A.Capado , Valentina Ruiz-Gatierrez,and Antonio Radriguez-Bargos; fatty acids and-4
squalene carried by alpha fetoprotein ,and fetal and adult serum albumin from chicken
,comparison with these from mammals ; journal of protein chemistry , vol.18 ,no.4,1999;
.received, January 19 ,1999

Hideo Hatate; Isolation of an action peptide fragment from human serum albumin and its-5
.synergism with α -Tocopherol;1998

A.L.I Vanov , R.G.Zhbankov . E.A.Korolenko ;infrared and raman spectroscopic studies of-6
.structure of human serum albumin under various ligand loads ; vol.60,nos.5-6,1994

Xiao Min He & Daniel C.Carter ; atomic structure and chemistry of human serum albumin;-7
(nature 358-209-215(16 july 1992
Sosagio , A. Kashima , S. Mochizuki ,M.Noda and K.Kabayashi;crystal structure of human-8
serum albumin at 2.05 Å resolution ; vol .12 no.6 p.439-446;1999

Michael Dockal , Daniel C.Carters and Flovian Raker ; the three recombinant domains of-9
human serum albumin structural characterization and ligand binding properties ; October 8
,1999
Gabriella Calviell , Simona Serini editors;dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids and-10
.cancer ;Italy, 2010

Gui-rongli;Ying Sun ;Xao-Huazhang;Omega-3poly unsaturated fatty acids inhibit transient-11
outward and ultra-rapid delayed rectifier K^+ current in human atrial myocytes; November
.24;2008

Artemis P Simopoulos;omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and-12
development ;Amj,clin nutr ,54;438-63,1991

M.kris-Etherton;William s. Hurris, Lawrence J.Apple ; fish consumption ,fish oil,omega-3-13
fatty acids and cardiovascular disease , for the nutrition committee;23:e20-e30doi 1001161/61
..atv , 0000038493.65177..94;2003

Andrew J ,Denovan Begg, Michael Mathaind, Richard S Weisinger;omega fatty acids and-14
the brain review of studies in depression ; AsiaPacj clin nutr 2007 ;16(supply) : 391-397

William S.Harris , Dariush Mozaffarian, Eric rim , Kris – Etherton, L.rudel, J.Appel,-15
M.Engler, b . engler, Fransacks;omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease; doi
:1001161/circulation. 108; 191627;janury 26;2009

the center for genetics,nutrition and health , 2001 S,Street,N.W;the importance of the ratio of-16
.omega-6/omega-3 essential fatty acids , suite 530 , washington , dc 2009 , usa

omega-3 fatty acid – Wikipedia ;page 1 of 9-17

V.J.Metcalf and N.J Gemmell; fatty acid transport in cartilaginous fish:absence of-18
albumin and possible utilization of lipoproteins ; 2005

S.Slomkowski , D. Kowczyk , M.M.Chehimi,M.Dealamar; X-ray photoelectron spectroscopy-19
as a tool for studies of the surface layer of microspheres. The case of polystyrene and
polymicrospheres with attached human serum albumin; 1999

By d. Miñones Trillo, E. Iribarnegaray Jado, S. Garcia Fernandez and P. Sanz Pedrero ; -20
Monolayers of human serum albumin
. (II. Effect of pH and ionic strength of substrate; Received(November 10, 1971

Stephen Curry, Hendrik Mandelkow, Peter Brick & Nick Franks ; Crystal structure of human-21
serum albumin complexed with fatty acid reveals an asymmetric distribution of binding sites ;

Makoto Anraku, Keishi Yamasaki, Ulrich Kragh-hansen and Msaki otagiri ; effect of -22
oxidation stress on the structure and function of human serum albumin; 2001

P.Maret, P.humbert, S.Makki, P.Bachtel, S.Urien, J.P.Tillement ; serum free 5- methoxy-23
psoralen fraction in health and psoriasis :relationship with human serum albumin concentration
.; 1992

Hiedeto Isogai & Noriaki Hirayama ; in silico prediction of interactions between site ? on-24
. human serum albumin and profen drug , 2013

Bhatta Charya AA , Grane T , Curry S ; crystallographic analysis reveals common modes of-25
binding of medium and long – chain fatty acids to human serum albumin; 2000
omega-3 fatty acid _wikipedia page 1 of 9 – 26
